



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104856999 A

(43) 申请公布日 2015.08.26

(21) 申请号 201510047631.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010.11.18

*A61K 31/496*(2006.01)

(30) 优先权数据

*A61K 9/48*(2006.01)

61/262,470 2009.11.18 US

*A61P 1/08*(2006.01)

61/382,709 2010.09.14 US

*A61K 31/473*(2006.01)

(62) 分案原申请数据

201080052107.0 2010.11.18

(71) 申请人 赫尔辛医疗股份公司

地址 瑞士卢加诺-帕扎洛

(72) 发明人 F·特兰托 S·坎托雷吉 G·罗西

R·坎内拉 D·邦那迪奥

R·布拉利亚

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王思琪 郑霞

权利要求书1页 说明书21页 附图4页

(54) 发明名称

用于治疗中枢介导的恶心及呕吐的组合物及方法

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗或预防正接受化疗、放疗或外科手术的患者的恶心及呕吐的含有帕洛诺司琼和奈妥匹坦或其可药用盐的口服剂型,其包含:a)外壳;b)一个或多个封装在所述外壳内的奈妥匹坦单元,每个单元包含所述奈妥匹坦或其可药用盐以及一种或多种可药用赋形剂;以及c)一个或多个封装在所述外壳内的帕洛诺司琼单元,每个单元包含所述帕洛诺司琼以及一种或多种可药用赋形剂;其中所述剂型包含不超过3重量%的量的(3S)-3-[(3aS)-1-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-酸酯。在一个实施方式中,该口服剂型是口服胶囊剂型。

1. 含有帕洛诺司琼和奈妥匹坦或其可药用盐的口服剂型,其包含:

- a) 外壳;
- b) 一个或多个封装在所述外壳内的奈妥匹坦单元,每个单元包含所述奈妥匹坦或其可药用盐以及一种或多种可药用赋形剂;以及
- c) 一个或多个封装在所述外壳内的帕洛诺司琼单元,每个单元包含所述帕洛诺司琼以及一种或多种可药用赋形剂;

其中所述剂型包含不超过 3 重量%的量的 (3S)-3-[(3aS)-1-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-酸酯。

2. 如权利要求 1 所述的剂型,其包含约 0.56mg 的盐酸帕洛诺司琼,以及约 100 至约 500mg 或约 200 至约 400mg 或约 300mg 的奈妥匹坦。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的剂型,其中所述一个或多个奈妥匹坦单元的形式为一片或多片经口给予的片剂,且所述帕洛诺司琼单元的形式为一个或多个经口给予的软凝胶胶囊。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的剂型,其中所述片剂各自包含约 50 至约 200mg,或约 100 至约 150mg,或约 100mg 的奈妥匹坦。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的胶囊,其中每个软凝胶胶囊包括内部填料组合物,所述内部填料组合物包括 0.1 至 2.0mg 的盐酸帕洛诺司琼。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的胶囊,其中每个软凝胶胶囊包括内部填料组合物,所述内部填料组合物包含 75 至 98 重量%的一种或多种亲脂性成分。

7. 口服胶囊剂型,其包含:

- a) 外壳;
- b) 一片或多片封装在所述外壳内的片剂,每片片剂包含奈妥匹坦或其可药用盐以及一种或多种可药用赋形剂;以及
- c) 一个或多个封装在所述外壳内的软凝胶胶囊,每个软凝胶胶囊包含所述帕洛诺司琼以及一种或多种可药用赋形剂;

其中所述剂型包含不超过 3 重量%的量的 (3S)-3-[(3aS)-1-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-酸酯。

8. 如权利要求 7 所述的胶囊,其包含约 0.56mg 的盐酸帕洛诺司琼,以及约 100 至约 500mg 或约 200 至约 400mg 或约 300mg 的奈妥匹坦。

9. 如权利要求 7-8 任一项所述的胶囊,其中所述片剂各自包含约 50 至约 200mg,或约 100 至约 150mg,或约 100mg 的奈妥匹坦。

10. 如权利要求 7-9 任一项所述的胶囊,其中所述软凝胶胶囊包括内部填料组合物,所述内部填料组合物包括 0.1 至 2.0mg 的盐酸帕洛诺司琼。

11. 如权利要求 7-10 任一项所述的胶囊,其中所述软凝胶胶囊包括内部填料组合物,所述内部填料组合物包含 75 至 98 重量%的一种或多种亲脂性成分。

12. 如权利要求 1-11 任一项所述的剂型或胶囊,其中奈妥匹坦与帕洛诺司琼以分离的形式制剂,随后结合在一次剂量中。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的剂型或胶囊,其用于治疗呕吐。

14. 如权利要求 13 所述的剂型,其中所述呕吐是延发的呕吐。

## 用于治疗中枢介导的恶心及呕吐的组合物及方法

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 11 月 18 日、申请号为 201080052107.0、名称为“用于治疗中枢介导的恶心及呕吐的组合物及方法”的发明申请的分案。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于 2009 年 11 月 18 日提交的美国临时申请 61/262,470 以及于 2010 年 9 月 4 日提交的美国临时申请 61/382,709 的优先权。申请 61/262,470 以及 61/382,709 以引用的方式全文纳入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及中枢作用 NK<sub>1</sub>拮抗剂治疗恶心及呕吐,特别是由高度致呕吐性化疗诱发的恶心及呕吐,的用途;以及涉及对连续多日所述恶心及呕吐的治疗。本发明还涉及帕洛诺司琼 (palonosetron) 与奈妥匹坦 (netupitant) 的结合口服剂型。

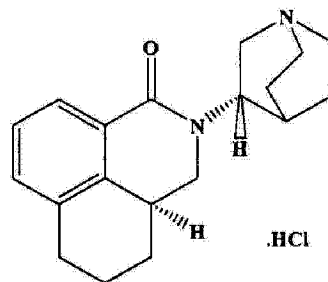
### 背景技术

[0005] 20 世纪 90 年代早期,随着 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂的开发,医疗机构中出现了新方法以更好地控制由各种医疗过程造成的恶心及呕吐,包括化疗造成的恶心及呕吐 (CINV)、术后恶心及呕吐 (PONV) 以及放疗造成的恶心及呕吐 (RINV)。当加入类固醇如地塞米松中时,若干 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂显示出显著提高正在经受致呕吐性医疗过程的患者生活水平。5-HT<sub>3</sub>拮抗剂的实例包括葛兰素史克公司 (GlaxosmithKline) 销售的昂丹司琼 (ondansetron) 以及海尔森保健公司 (Helsinn Healthcare) 开发的帕洛诺司琼。

[0006] 最近,盐酸帕洛诺司琼开始作为高效抗恶心剂及抗呕吐剂。参见海尔森保健公司的 PCT 公开文本 WO 2004/045615 和 WO 2004/073714。盐酸帕洛诺司琼在美国作为商标为 ALOXI<sup>®</sup> 的无菌注射液出售,形式为含有 0.075 或 0.25mg 盐酸帕洛诺司琼的无菌单位剂量小瓶。盐酸帕洛诺司琼也以口服给药的含有 0.5mg 盐酸帕洛诺司琼的软凝胶剂型出售。

[0007] 盐酸帕洛诺司琼的正式名称为 (3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环 [2.2.2] 辛 -3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐 (CAS 编号 119904-90-4);其经验式为 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl, 分子量为 332.87。所述化合物表示为以下化学结构:

[0008]



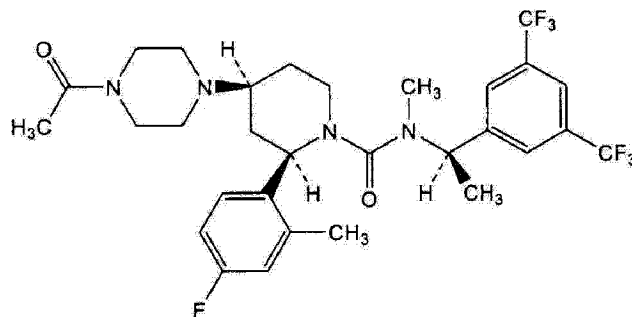
[0009] 合成帕洛诺司琼的方法描述于美国专利 5,202,333 和 5,510,486。可药用剂型描

述于海尔森保健公司的 PCT 公开文本 WO 2004/067005 和 WO 2008/049552。

[0010] 近来,  $NK_1$ 拮抗剂也已经开始作为对抗由致呕吐性医疗过程诱发的恶心及呕吐的工具。最近, 食品药品监督管理局 (“FDA”) 批准了阿瑞匹坦 (aprepitant) 用于与其他抗呕吐剂的结合物以预防由中度及高度致呕吐性化疗诱发的恶心及呕吐。然而, 很快发现, 阿瑞匹坦的效果主要限于呕吐——而对恶心无效——并且阿瑞匹坦在 CINV 急性期效果不大。当测试对抗人的恶心时, 与单独使用 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂相比, 阿瑞匹坦不能导致中度或高度致呕吐性化疗后恶心的发生率及严重性的显著下降。参见 FDA 批准的 Emend<sup>®</sup> 的标签。因此, 虽然 FDA 批准阿瑞匹坦用于预防人类的恶心及呕吐, 但是这一标识具有某种程度的误导, 因为在阿瑞匹坦进行的临床试验中, 阿瑞匹坦减轻恶心的程度并不比其他给药方案的抗呕吐成分的减轻程度更高。此外, Grunberg 等人于 SUPPORT CANCER CARE 2009 年第 17 卷第 589 至 594 页报导的阿瑞匹坦与帕洛诺司琼的结合治疗的结果与预计的相差甚远。

[0011] 默克公司 (Merck Co.) 在美国以 EMEND<sup>®</sup> 为商标销售阿瑞匹坦。产品被批准为胶囊剂型, 并销售以用于与其他抗呕吐剂如昂丹司琼及灭吐灵 (metoclopramide) 结合使用以预防 CINV (急性及迟发性)。该产品据报道具有 9 至 13 小时的终末半衰期。尽管阿瑞匹坦已经显示出某些抗恶心效果, 然而其效果并不一致。卡索匹坦 (casopitant) 是另一种已经测试对抗人的恶心及呕吐的  $NK_1$ 拮抗剂。Ruhlmanne 等人于 Therapeutics and Clinical Risk Management 2009 年第 5 期第 375 页至第 384 页中, 以及 Pellegatti 等人于 Drug Metabolism and Disposition 2009 年第 37 卷第 8 期第 1635 页至第 1645 页中探讨了卡索匹坦的临床研究。如 Ruhlmanne 等人于 Therapeutics and Clinical Risk Management 2009 年第 5 期第 375 页至第 384 页中所报导的, 当对于中度致呕吐性化疗给药时, 卡索匹坦并无令人满意的显著抗恶心效果, 甚至具有诱发恶心的负作用。卡索匹坦为 (2R, 4S)-4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-((1R)-1-[3, 5-双(三氟甲基)苯基]乙基)-2-(4-氟-2-甲基苯基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺, 并具有以下化学结构:

[0012]



[0013] 奈妥匹坦 (netupitant) 是海尔森保健公司开发的另一种选择性  $NK_1$ 受体拮抗剂, 具有式 2-[3, 5-双(三氟甲基)苯基]-N, 2-二甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]丙酰胺, 或 N,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -三甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶基]-3, 5-双(三氟甲基)-苯乙酰胺, 和以下的化学结构:

[0014]



[0021] 本发明的另一目标是提供治疗或预防正在接受化疗、放疗或外科手术的患者的恶心及呕吐的方法。

[0022] 本发明的又一目标是放大现有的通过类固醇及 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂对 CINV、RINV 或 PONV 的治疗,并藉此,尤其在急性及延迟期内,提供对抗恶心及呕吐两者的额外保护。

[0023] 本发明的另一目标是提供奈妥匹坦与 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂的单次结合给药,以及该单次给药无需再次给药用于治疗 CINV、RINV 或 PONV 的急性及延迟期内的恶心及呕吐的用途。

[0024] 另一目标是提供在中度致呕吐性及高度致呕吐性化疗 (“MEC 及 HEC”),特别是 HEC,后的急性及延迟期内,治疗由这些治疗引起的恶心、呕吐及其他不想要的效应的新方法。

[0025] 另一目标是提供新剂型,以在对恶心及呕吐的治疗或预防中对包含奈妥匹坦和 / 或 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂和 / 或地塞米松的结合剂型降低药物与药物相互作用、改善稳定性、提高生物可利用性并增强每种组分的疗效。

### 发明内容

[0026] 对奈妥匹坦的临床效果进行大量测试之后,出乎意料地发现奈妥匹坦具有对抗恶心的活性,并且奈妥匹坦的单次给药能够连续五天治疗由高度及中度致呕吐性化疗引起的恶心及呕吐。已经发现,非常出乎意料地,奈妥匹坦显示出与脑中 NK<sub>1</sub>受体的独特结合习性。具体地,以及发现奈妥匹坦以长时程的方式结合纹状体中的 NK<sub>1</sub>受体,甚至在给药后 96 小时,仅少于 20%或 30%的奈妥匹坦自纹状体 NK<sub>1</sub>受体释放。这与阿瑞匹坦形成鲜明对比,后者中的受体结合随时间急剧下降,如果需要在整个延迟期内控制呕吐,则必须重复给药;而且阿瑞匹坦没有显示出显著的抗恶心效果。

[0027] 这些发现已经导致开发独特的给药方案,以在呕吐诱发事件后的第一天,以及此诱发后的第二天、第三天、第四天及第五天中治疗恶心。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种在需要治疗的患者中连续五天治疗恶心及呕吐的方法,该方法包括对该患者给予奈妥匹坦或其可药用盐,其量对急性及延迟期的恶心及呕吐可有效治疗,并且可有效进入全身循环系统,跨越血脑屏障,并在所述给药后 72 小时占据纹状体中至少 70%的 NK<sub>1</sub>受体。

[0028] 在另一实施方案中,将奈妥匹坦与其他抗呕吐剂——包括 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂如帕洛诺司琼以及皮质类固醇如地塞米松——以达到甚至更高抗恶心效果的方式结合。已经发现,如 Grunberg 等人于 Support Cancer Care (2009) 17 :589-594 中所报导的,帕洛诺司琼在与奈妥匹坦的结合物中比在与阿瑞匹坦的结合物中更有效。此外,与单独给予帕洛诺司琼相反,当帕洛诺司琼与奈妥匹坦结合使用时,帕洛诺司琼显示出改善的药代动力学谱(如更好的生物可利用性)。基于这些发现,已经开发了固体口服剂型,其将奈妥匹坦或另一种 NK<sub>1</sub>拮抗剂与帕洛诺司琼结合用于治疗急性及延发性呕吐。

[0029] 还已经发现,奈妥匹坦可增强地塞米松的效果,使得甚至当以低于治疗剂量(即,若单独给予地塞米松无效的剂量)给药时,地塞米松有效。因此,在另一实施方案中,本发明提供了在需要治疗的患者中连续五天治疗恶心及呕吐的结合疗法,主要由下述组成:

[0030] 第一天,奈妥匹坦:于第一天对该患者给予奈妥匹坦或其可药用盐,其量对急性及延迟期的恶心及呕吐可有效治疗,并且可有效进入全身循环系统,跨越血脑屏障,并在给药后 72 小时占据纹状体中至少 70%的 NK<sub>1</sub>受体;

[0031] 第一天,帕洛诺司琼:于第一天对该患者给予可有效治疗所述急性及延迟期的恶心及呕吐的治疗有效量的 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂(优选帕洛诺司琼);

[0032] 第一天,地塞米松:于第一天对该患者给予当单独给药时对恶心及呕吐无效,但当与上述奈妥匹坦及帕洛诺司琼结合给药时对恶心及呕吐有效的第一剂地塞米松,其中所述第一剂包含单独给药时最小有效剂量的 50 至 70%;以及

[0033] 第二至五天,地塞米松:当该患者正接受高度致呕吐性化疗时,于第二天、第三天及第四天对该患者给予当单独给药时对恶心及呕吐无效,但当与上述奈妥匹坦结合给药时对恶心及呕吐有效的第二剂地塞米松,其中在第二天、第三天及第四天所述第二剂包含单独给药时最小有效剂量的 40 至 60%。

[0034] 由于统一的设计及配制,所述剂型非常地通用和稳定。通过将所述 NK<sub>1</sub>拮抗剂与帕洛诺司琼配制在分开的剂型中并将所述剂型组合在一个胶囊中来实现该通用性及稳定性。因此,例如,可将帕洛诺司琼以约 0.5mg 的剂量配制于小凝胶帽中,并可将奈妥匹坦或其他 NK<sub>1</sub>拮抗剂以约 100 至 150mg 的剂量配制在片剂中。随后,基于该产品的治疗目的,可将一个或多个帕洛诺司琼凝胶帽及一个或多个奈妥匹坦(或其他 NK<sub>1</sub>拮抗剂)片填入胶囊中。因为帕洛诺司琼及 NK<sub>1</sub>拮抗剂处于分开的剂量单元中,它们可被配制而无需顾及另一成分的稳定性,并且不会降解为副产物,如帕洛诺司琼的一种降解副产物(3S)-3-[(3aS)-1-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-酸酯。因此,本发明发现的剂型具有优势,例如在治疗或预防呕吐中降低药物与药物相互作用、改善稳定性以及增强所述剂型中每种成分的效果。

[0035] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了包含帕洛诺司琼与 NK<sub>1</sub>拮抗剂(优选奈妥匹坦)或其可药用盐或前药的口服给药剂型。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含以下的口服给药胶囊剂型:(a) 外壳;(b) 一个或多个封装于该外壳内的片剂,各自均包含 NK<sub>1</sub>拮抗剂(优选奈妥匹坦)或其可药用盐或前药以及一种或多种可药用赋形剂;以及(c) 一个或多个封装于该外壳内的软凝胶胶囊,各自均包含帕洛诺司琼或其可药用酯或前药以及一种或多种可药用的赋形剂;其中所述剂型以不超过 3wt. % 的量包含(3S)-3-[(3aS)-1-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-酸酯。

[0037] 在再一个实施方案中,本发明提供了,优选呕吐诱发事件前不久,通过对有需要的人给予本发明的剂型,从而治疗急性及延发性呕吐的方法。

[0038] 本发明的其他实施方案及优点,一部分将于下面的说明中详述,一部分可从所述说明显而易见或可通过实施本发明了解。本发明的实施方案及优点会通过后附的权利要求书具体指出的要素及组合实现并获得。应理解,前述一般性说明及后述详细说明皆仅为示例,且仅作说明用,而非如权利要求书一样限制本发明。

## 附图说明

[0039] 纳入本说明书并作为本说明书构成部分的附图,与其说明一起示例性说明本发明的若干实施方案,以解释本发明的原理。

[0040] 图 1 示出含有一个帕洛诺司琼的软凝胶胶囊及三片奈妥匹坦片的胶囊。

[0041] 图 2 是描绘经口单独给予奈妥匹坦以及共同给予奈妥匹坦与帕洛诺司琼后,奈妥

匹坦在人体内的药代动力学谱的二维曲线图。

[0042] 图 3 是描绘单独给予帕洛诺司琼以及共同给予帕洛诺司琼与奈妥匹坦后,帕洛诺司琼于人体内的药代动力学谱的二维曲线图。

[0043] 图 4 是描绘共同给予地塞米松与奈妥匹坦或者仅给予地塞米松后,地塞米松的平均血浆浓度随时间变化的二维曲线图。

[0044] 图 5 包括两幅条形图,描绘了在单次经口给予 100、300 及 450mg 的奈妥匹坦(对于每次给药, N = 2) 后的第 6、24、48、72 及 96 小时,使用正电子成象术测量的纹状体及枕叶皮质内的平均  $NK_1$  占据率。

## 具体实施方式

[0045] 通过参考以下定义及本发明的优选实施方案及其中所包括的非限制性实施例的详细说明,可更容易地理解本发明。

[0046] 术语的定义及使用

[0047] 除非上下文另外明确指出,当本文中使用的单数形式“一 (a)”、“一个 (an)”和“该 (the)”或类似词语时,应理解它们包括复数指示物。因此,例如,提及“药物载体”,包括两种或多种这类载体的混合物,以此类推。本文中所使用的单词“或”或类似词语意指具体列表的任一成员,也包括该列表的成员的任意组合。

[0048] 当在本文中使用时,术语“约”或“大约”将补偿医药工业中考虑的及医药产品固有的可变性,例如由于制造变化以及时间诱发的产品降解所导致的强度及生物可利用性的差异。该术语允许任意变动,只要所述变动在制药实践中使得评估的产品被认为与所要求保护产品的述及强度药学等价或生物等价,或者如果情况需要同时药学等价和生物等价。

[0049] 本申请说明书及权利要求书全文中,词语“包含”及其变体如“含有”和“包括”意指“包括,但不限于”,而非意图排除例如其他添加剂、成分、整数或步骤。

[0050] 本文所使用的术语“可药用的”意指可用于制备药物组合物的,通常安全的、无毒的并且既不是生物学不利的也不是其他不利的,不仅包括可用于人药物使用的,还包括可用于兽药使用的。此外,术语“可药用盐”指由可药用的无毒性酸制备的要给药的化合物的盐。适当的无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸及磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族酸、芳香族酸、羧酸及磺酸类有机酸,其实例为甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、樟脑磺酸、柠檬酸、反丁烯二酸、葡糖酸、羟乙基磺酸、乳酸、苹果酸、黏液酸、酒石酸、对甲苯磺酸、乙醇酸、葡萄糖醛酸、马来酸、糠酸、谷氨酸、苯甲酸、邻胺苯甲酸、柳酸、苯乙酸、苦杏仁酸、扑酸(双羟萘酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、泛酸、苯磺酸 (besylate)、硬脂酸、对氨基苯磺酸、海藻酸、半乳糖醛酸等。

[0051] 帕洛诺司琼的可药用盐包括盐酸帕洛诺司琼。奈妥匹坦的可药用前药包括美国专利 6,593,472、6,747,026 及 6,806,370 号描述的那些,包括奈妥匹坦的 N-氧化物。这些公开文本的内容通过引用的方式纳入本文。当分子在本文中以其碱形式或盐形式被提及,应理解也涵盖该分子的其他可药用形式。

[0052] 本文所使用的“治疗有效量”指的是足以引发所需的生物反应的量。治疗有效量或剂量将取决于患者的年龄、性别及体重,以及患者的当前医疗状况。本领域技术人员能够依据这些因素和本公开之外其他因素来确定合适的剂量。



[0053] 当用于治疗由高度致呕吐性化疗引起的 CINV 时,地塞米松的最小有效剂量已被证明为第一天经口或通过注射给予 20mg,以及第二天、第三天及第四天经口或通过注射给予 16mg。参见 Jordan 等人在 THE ONCOLOGIST,2007 年 9 月第 12 卷第 9 期第 1143 页至第 1150 页的报道。当用于治疗由中度致呕吐性化疗诱发的 CINV 时,地塞米松的最小有效剂量为第一天经口或通过注射给予 20mg,以及第二天、第三天及第四天为 0mg。

[0054] 当术语“进行治疗”和“治疗”在本文中使用时,是指对患者进行以治愈、缓解、稳定或预防疾病、病理状态或病症为目标的医疗处理。这一术语包括积极治疗,即,特异性针对改善疾病、病理状态或病症的治疗;也包括病因治疗,即,针对去除相关疾病、病理状态或病症的病因的治疗。此外,这一术语还包括姑息性治疗,即,被设计用于减轻症状而非治愈疾病、病理状态或病症的治疗;预防性治疗,即,针对最小化或者部分或完全抑制相关疾病、病理状态或病症发生的治疗;以及支持性治疗,即,用以补充针对改善相关疾病、病理状态或病症的另一具体疗法的治疗。

[0055] 本文所使用的术语“显著地”指的是统计显著性的水平。该统计显著性的水平可为,例如,至少  $p < 0.05$  的、至少  $p < 0.01$  的、至少  $p < 0.005$  的或者至少  $p < 0.001$  的。除非另有指明,否则统计显著性的水平为  $p < 0.05$ 。当在本文中表达或确定可测结果或效果时,应理解,该结果或效果是基于其相对于基线的统计显著性评估的。类似地,当在本文中描述治疗时,应理解,该治疗显示统计显著性程度的有效性。

[0056] 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂包括各种司琼类 (setron),例如帕洛诺司琼、昂丹司琼、多拉司琼 (dolasetron)、托比司琼 (tropisetron) 及格拉司琼 (granisetron),及其可药用盐。优选的 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂是帕洛诺司琼,尤其是其盐酸盐。

[0057] “高度致呕吐性化疗”指的是具有高程度的致呕吐性潜力的化疗,包括基于卡氯芥 (carmustine)、顺铂 (cisplatin)、 $\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$  的环磷酰胺、氮烯唑胺 (dacarbazine)、更生霉素 (dactinomycin)、氮芥 (mechlorethamine) 及链佐霉素的化疗。

[0058] “中度致呕吐性化疗”指的是具有中等程度的致呕吐性潜力的化疗,包括基于卡铂 (carboplatin)、 $< 1500\text{mg}/\text{m}^2$  的环磷酰胺、 $> 1\text{mg}/\text{m}^2$  的阿糖胞苷 (cytarabine)、正定霉素 (daunorubicin)、阿霉素 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊立替康 (irinotecan) 及奥沙利铂 (oxaliplatin) 的化疗。

[0059] 急性呕吐指的是呕吐诱发事件后第一个 24 小时期间的呕吐。延发性呕吐指的是呕吐诱发事件的后第二个、第三个、第四个及第五个 24 小时期间的呕吐。当称治疗在延迟期内有效,应理解为意指该治疗的有效性于整个延迟期内是统计上显著的,而不管该治疗是否在延迟期的任意某个 24 小时期间内有效。还应理解,该方法可基于其在延迟期的任意一个 24 小时期间的有效性进行定义。因此,除非另有指明,否则本文所描述的治疗延迟期的恶心和 / 或呕吐的任意方法也可用于在呕吐诱发事件后的第二个、第三个、第四个或第五个 24 小时或其任意组合期间治疗恶心和 / 或呕吐。

[0060] 当通过与范围的上限分开指定该范围的下限而得出范围时,应理解,可通过选择性结合任意一个下限变量与数学上可能的任意一个上限变量而定义该范围。

[0061] 治疗方法

[0062] 如上文所述,本发明以若干独特的发现为前提,提供了下列可根据本发明予以实

施的独立方法,包括:

[0063] 在第一主实施方案中,本发明提供了一种在连续五天期间治疗有需要的患者恶心及呕吐的方法,包括对该患者给予奈妥匹坦或其可药用盐,其量对治疗急性及延迟期的恶心及呕吐是治疗有效的,并且可进入全身循环系统,跨越血脑屏障,并在所述给药后 72 小时占据纹状体中至少 70% 的  $NK_1$  受体。

[0064] 在第二主实施方案中,本发明提供了用于在连续五天期间治疗有需要的患者恶心及呕吐的结合疗法,包括:

[0065] (i) 于第一天对该患者给予奈妥匹坦或其可药用盐,其量对治疗急性及延迟期的恶心及呕吐是治疗有效的,并且可进入全身循环系统,跨越血脑屏障,并在所述给药后 72 小时占据纹状体中至少 70% 的  $NK_1$  受体;

[0066] (ii) 于第一天对该患者给予治疗有效量的对治疗急性及延迟期的恶心及呕吐有效的 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂(优选帕洛诺司琼,更优选 0.5mg 盐酸帕洛诺司琼形式的口服帕洛诺司琼);

[0067] (iii) 于第一天对该患者给予当单独给药时对恶心及呕吐无效,但当与所述奈妥匹坦及帕洛诺司琼结合给药时对恶心及呕吐有效的第一剂地塞米松,其中所述第一剂包含单独给药时最小有效剂量的 50 至 70%;以及

[0068] (iv) 如果患者在接受高度致呕吐性化疗,于第二天、第三天及第四天对该患者给予当单独给药时对恶心及呕吐无效,但当与所述奈妥匹坦结合给药时对恶心及呕吐有效的第二剂地塞米松,其中在第二天、第三天及第四天所述第二剂包含单独给药时最小有效剂量的 40 至 60%。

[0069] 可对这些主实施方案设计多个次级实施方案。例如,可将奈妥匹坦以游离碱或其可药用盐的形式给予,但优选作为游离碱给予。此外,优选给予以游离碱的重量计约 50 至约 500mg,约 200 至约 400mg,优选约 300mg 的量的奈妥匹坦。奈妥匹坦的优选给药途径为口服。对于与  $NK_1$  受体的结合而言,在给药后 72 小时,奈妥匹坦优选结合纹状体内至少 80% 或甚至 85% 的  $NK_1$  受体。给予后 96 小时,奈妥匹坦优选结合少于 70%、60%、50% 或甚至 40% 的所述  $NK_1$  受体。

[0070] 本发明的方法对于治疗或预防由多种事件引起的恶心及呕吐全部有效,包括由中度或高度致呕吐性化疗的化疗诱发的恶心及呕吐(“CINV”)、放疗诱发的恶心及呕吐(“RINV”)及术后恶心及呕吐(“PONV”)。所述方法优选在呕吐诱发事件发生前不久(即,在该事件前不超过 1 或 2 小时)实施。所述方法可用于治疗恶心急性期期间或延迟期期间的恶心及呕吐。

[0071] 由各个实施方案规定的药物可由本领域公知的任意合适的给药方案给予,但在优选的实施方案中,奈妥匹坦、5-HT<sub>3</sub>拮抗剂及类固醇经口给予。帕洛诺司琼的优选口服剂量为约 0.075 至约 1.0mg 或约 0.25 至约 0.75mg,但优选约 0.5mg。奈妥匹坦的优选口服剂量为约 50 至 500mg 或约 200 至约 400mg,但优选约 300mg。皮质类固醇优选地塞米松的优选剂量为在第一天治疗中经口或通过注射给予 12mg,以及在所述治疗后第二天、第三天及第四天经口或通过注射给予 8mg。

[0072] 还应理解,奈妥匹坦可以以前药形式给予,在这种情况下,本发明将提供一种通过诱导奈妥匹坦的血浆水平的治疗方法,并且在每种情况下,通过给予前药诱导的奈妥匹坦

的血浆水平与通过以本文所述的剂量及给药途径给予奈妥匹坦或其可药用盐所达到的水平一致。

#### [0073] 药物组合物

[0074] 可使用本文所描述的结合物来开发多种药物组合物。该组合物可由任何合适的途径给药,例如以液体或固体形式的经口、肠胃外或静脉内给药。

[0075] 所述活性化合物的优选给药模式是注射和/或口服。这些组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可被封装于明胶胶囊中(口服用途)或压成片剂(口服或含服用途)或配制为含锭(含服用途)。对于这些目标,可将活性化合物纳入赋形剂中,并以片剂、含锭或胶囊的形式使用。药学上相容的黏合剂和/或佐剂物质可作为所述组合物的一部分被包括。

[0076] 片剂、丸剂、胶囊剂、含锭等可含有任意下列成分或具有类似特性的化合物:黏合剂如微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖;崩解剂如海藻酸、羟甲基淀粉钠(Primogel)或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或氢化植物油(Sterotes);助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或芳香剂如薄荷、柳酸甲酯或柑橘芳香剂。当剂量单元形式为胶囊时,其可含有——除上述种类的材料外——液体载体如脂肪油。此外,剂量单元形式可含有改变剂量单元的物理形式的多种其他材料,如糖衣、虫胶或其他肠内吸收剂。

[0077] 所述化合物可作为酞剂、悬浮剂、糖浆、薄片、口腔崩解膜、口腔崩解片、咀嚼胶等的成分给药。糖浆可含有——除所述活性化合物外——蔗糖作为甜味剂、某些防腐剂、染料、着色剂及芳香剂。

[0078] 用于注射的溶液或悬浮液可包括下列成分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节等渗性的试剂如氯化钠、甘露醇及葡萄糖。可将注射制剂封装于玻璃或塑料材料的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

#### [0079] 结合口服剂型

[0080] 如上文所述,本发明提供了可依据治疗目的容易改变并且不存在稳定性及降解问题的帕洛诺司琼与NK<sub>1</sub>拮抗剂的通用结合口服剂型。在优选的实施方案中,本发明提供了用于口服给药的胶囊,其由封装一片或多片NK<sub>1</sub>拮抗剂片剂以及一个或多个帕洛诺司琼软凝胶胶囊的硬外壳制成。成品胶囊以及封装于所述胶囊壳内的片剂及软凝胶胶囊均优选制成实时释放剂型。奈妥匹坦及卡索匹坦及其可药用盐是用于本发明的结合口服剂型的特别优选的NK<sub>1</sub>拮抗剂。

[0081] 尽管所述NK<sub>1</sub>拮抗剂优选以固体片剂的形式制剂,应理解其可以以适用于口服给药的任意固体形式制剂,包括例如片剂或胶囊(硬或软凝胶)。在一个优选的实施方案中,所述NK<sub>1</sub>拮抗剂以片剂的形式制剂。所述结合剂型中含有的NK<sub>1</sub>拮抗剂单元的数目可为例如1个至10个、1个至5个或1个至3个。该结合剂型中的奈妥匹坦单元可提供以聚集体计从50至500mg、优选从100至350mg的任意量的奈妥匹坦。每个奈妥匹坦单元优选包含50至200mg、更优选100至150mg、最优选100或150mg的奈妥匹坦。

[0082] 帕洛诺司琼还可以以适于口服给药的任意固体形式制剂,尽管其优选制成软凝胶胶囊。PCT公开文本WO 2008/049552中提供了适当的帕洛诺司琼软凝胶胶囊的非限制性实

例,该公开文本的内容以引用的方式纳入本文。该结合剂型中帕洛诺司琼单元的数目可为,例如,1个至5个,1个至3个或仅1个。所述结合剂型中的每个帕洛诺司琼单元可提供以聚集体计从0.01至5.0mg、优选从0.1至1.0mg的任意量的帕洛诺司琼。每个帕洛诺司琼单元优选包含0.1至1.0mg的帕洛诺司琼,最优选约0.25、0.5、0.75或1.0mg的帕洛诺司琼。

[0083] 图1示例性说明帕洛诺司琼与奈妥匹坦的结合口服剂型的示例性实施方案。剂型10包含两片硬外壳,包括本体20和帽22。剂型10含有一个帕洛诺司琼软凝胶胶囊30(优选含有0.5mg的帕洛诺司琼)以及三片奈妥匹坦片剂40(每片优选含有100mg的奈妥匹坦)。

[0084] 硬外壳

[0085] 本发明的硬外壳可由在胃液中溶解的任意可药用材料作成。优选的硬外壳用材料包括,例如,明胶、纤维素、淀粉或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在本发明的一个具体实施方案中,所述硬外壳具有最大氧渗透率。优选地,所述氧渗透率低于约 $1.0 \times 10^{-3}$ 、 $5.0 \times 10^{-4}$ 、 $1.0 \times 10^{-4}$ 、 $5.0 \times 10^{-5}$ 或甚至 $2.0 \times 10^{-5}$  mL·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr·atm)。

[0086] 硬外壳可为连续结构。或者,硬外壳可为两片式硬胶囊。

[0087] 软凝胶胶囊

[0088] 用于帕洛诺司琼的软凝胶胶囊优选包含软外壳以及包含盐酸帕洛诺司琼的内部液体填料组合物。PCT公开文本W0 2008/049552提供了合适的帕洛诺司琼软凝胶胶囊的非限制性实例,该公开文本的内容通过引用的方式纳入本文。

[0089] 所述软凝胶胶囊的软外壳可含有在胃液中溶解的任意种类的材料。优选的软外壳用材料包括,例如,明胶、纤维素、淀粉或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。所述软凝胶胶囊还可包含壳赋形剂如甘油、山梨糖醇及着色剂/遮光剂如二氧化钛。所述软凝胶胶囊还可包含溶剂如纯化水。在本发明的一个具体实施方案中,外壳具有最大氧渗透率,优选不超过 $1.0 \times 10^{-3}$ 、 $5.0 \times 10^{-4}$ 、 $1.0 \times 10^{-4}$ 、 $5.0 \times 10^{-5}$ 或甚至 $2.0 \times 10^{-5}$  mL·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr·atm)。合适的软凝胶胶囊包括由Catalent Pharma Solutions制造的1.5-卵形明胶胶囊壳。

[0090] 液体填料优选主要由一种或多种50wt.%至99wt.%,优选75wt.%至98wt.%的量的亲脂性成分构成。优选的亲脂性成分包括,例如,脂肪酸的单甘油酯及二甘油酯,尤其包括癸酸的单甘油酯及二甘油酯。所述液体填料也可含有优选1至15wt.%、更优选2至10wt.%的量的甘油。在一个优选的实施方案中,所述壳与所述内部填料组合物两者皆包含甘油。于另一优选的实施方案中,所述液体填料包含约0.25、0.50、0.75mg或更多的盐酸帕洛诺司琼形式的帕洛诺司琼。

[0091] 所述填料组合物可包含多种工具以促进帕洛诺司琼由所述剂型传输至胃肠道的胃肠液中,从而使帕洛诺司琼可更容易被吸收到血流中。例如,所述液体填料组合物可含有表面活性剂,最好为0.1wt.%至6wt.%,0.5wt.%至5wt.%,或1.0wt.%至3.0wt.%的量。所述液体填料组合物优选包含超过0.1、0.5或1.0wt.%的表面活性剂,以及低于10、8、5、4或甚至4wt.%的表面活性剂。特别优选的表面活性剂是聚油酸甘油酯。

[0092] 或者或另外,用于液体填充胶囊的转运工具可包含水,所述水与所述赋形剂基质中的其他液体组分形成单相或微乳。所述液体填料组合物优选包含0.05wt.%至30wt.%的水,1wt.%至20wt.%的水,或2wt.%至10wt.%的水。所述液体填料优选包含超过0.1、

0.5 或 1.0wt. % 的水,以及低于 20、15、10、8 或 5wt. % 的水。

[0093] 所述填料组合中优选存在 0.01 至 10.0wt. %、0.05 至 5.0wt. %、或 0.1wt. % 至 2.0wt. % 的量的活性药剂,优选盐酸帕洛诺司琼。或者,已经发现特别稳定的配方,其中帕洛诺司琼的浓度超过 0.3%,所述浓度优选不大于 1wt. %。

[0094] 片剂

[0095] 本发明的片剂可包括 20 至 95wt. % 的  $NK_1$ 拮抗剂(优选奈妥匹坦),优选包含 60 至 80wt. % 的奈妥匹坦。此外,所述片剂可含有稀释剂、崩解剂、表面活性剂、黏合剂、助流剂和/或润滑剂。在一个具体的实施方案中,所述片剂包含 5 至 25wt. % 的微晶纤维素。所述微晶纤维素可作为稀释剂及崩解剂起作用,并且优选占所述片剂的 15wt. %。另一合适的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠(sodium croscarmellose),其可以以 1 至 5wt. %,优选 2wt. %,的量存在于所述片剂中。

[0096] 用在所述片剂中合适的黏合剂有聚乙烯基吡咯烷酮,且可以以所述片剂的 1 至 10wt. %,优选 5wt. %,的量存在于所述片剂中。用在所述片剂中合适的助流剂有胶体二氧化硅,其可以以 2wt. % 的量存在于所述片剂中。用在所述片剂中合适的润滑剂包括硬脂酰富马酸钠及硬脂酸镁,其可以分别以 0.7wt. % 及 0.35wt. % 的量存在于所述片剂中。

[0097] 结合口服剂型的应用

[0098] 本发明进一步提供了一种治疗呕吐的方法,包括对患有呕吐的患者或具有患呕吐的风险的患者经口给予本发明的剂型。在其他实施方案中,本发明提供了通过给予一种或多种本文所述的剂型来治疗呕吐的方法。所述剂型优选在呕吐诱发事件前不久(即,所述事件前不超过 2 小时)给药。所述呕吐可为急性期呕吐(即,呕吐诱发事件后约 24 小时内发生的呕吐),或迟发性呕吐(即,在所述急性期之后,但在呕吐诱发事件后 7 天、6 天、5 天或 4 天之内发生的呕吐)。所述呕吐可包括由中度或高度致呕吐性化疗引起的化疗诱发的恶心及呕吐(“CINV”)、放疗诱发的恶心及呕吐(“RINV”)或术后恶心及呕吐(“PONV”)。

[0099] 实施例

[0100] 给出下述实施例以向本领域普通技术人员提供如何制备并评估本文所要求保护的化合物的完整公开及说明,下述实施例纯粹是为了对本发明的示例而非意图限制发明人所认为其发明的范围。已经努力确保数值(如,量、温度等)的准确性,但不可避免存在某些误差及偏差。除非另有指明,份数为重量份数,温度以 $^{\circ}C$ 为单位或者为室温,并且压力处于或接近大气压。

[0101] 实施例 1:口服剂型的制备

[0102] 在一个优选的实施方案中,所述结合物以胶囊口服剂型给药,其中所述胶囊封装一个或多个帕洛诺司琼的软凝胶胶囊以及一片或多片奈妥匹坦的硬片。下表 1 描述适于包括在这类硬外壳中的含有 0.5mg 的帕洛诺司琼的软凝胶胶囊的代表性配方。

[0103] 表 1:代表性软凝胶配方

[0104]

组分	近似量(mg/胶囊)	功能
填料溶液		
盐酸帕洛诺司琼	0.56 <sup>1</sup>	活性剂

[0105]

癸酸的单或二甘油酯(Capmul MCM)	62.19	溶剂载体
无水甘油, USP/Ph Eur	3.37	塑化剂
聚油酸甘油酯(Plurol Oleique CC 497)	0.87	表面活性剂
纯化水, USP/Ph Eur	2.94	共溶剂
丁基羟基茴香醚(BHA), NF/Ph Eur	0.07	抗氧化剂
氮气	-	
理论填料重量	70.00 mg	
明胶胶囊壳, 1.5 卵形(Catalent Pharma Solutions) <sup>2</sup>		
明胶(195 型), NF/Ph Eur	-	壳
专用山梨糖醇/甘油掺和物 50/50	-	塑化剂
二氧化钛, USP/Ph Eur	-	着色剂/遮光剂
纯化水, USP/Ph Eur	-	溶剂

[0106] <sup>1</sup>相当于 0.50mg 游离碱[0107] <sup>2</sup>胶囊壳的定量组合物为 Catalent Pharma Solutions 专有

[0108] 下表 2 描述适于包括在硬壳中的含有 100mg 的奈妥匹坦的片剂的代表性配方。

[0109] 表 2 :代表性片剂配方

[0110]

组分	大约量 (mg/片)	功能
奈妥匹坦, 经研磨的	100	活性剂
微晶纤维素 pH 101	20.5	稀释剂及崩解剂
蔗糖月桂酸酯	10.0	表面活性剂
聚乙烯基吡咯烷酮 K30	7.0	黏合剂
交联羧甲基纤维素钠	3.0	崩解剂
胶体二氧化硅	3.0	助流剂
硬脂基富马酸钠	1.0	润滑剂
硬脂酸镁	0.5	润滑剂
总重	145mg	

[0111] 实施例 2 :结合剂型的药代动力学

[0112] 目的

[0113] 在健康志愿者体内检查了帕洛诺司琼对奈妥匹坦的药代动力学 (PK) 的效应以及奈妥匹坦对帕洛诺司琼的 PK 的效应。

[0114] 方法

[0115] 进行了随机的开放三路交叉研究。每个受试者参与 3 个治疗期, 每个治疗期约持续 12 天 (第 -1 天至第 11 天)。所述治疗期由不少于 14 天的间歇期 (任意两个连续治疗期的第 1 天之间) 分隔。

[0116] 研究了下述治疗:

[0117] 治疗 A: 以 3 个 150mg 的胶囊单次经口给予奈妥匹坦 450mg。

[0118] 治疗 B: 以 3 个 150mg 奈妥匹坦胶囊和随后 1 个 0.75mg 帕洛诺司琼胶囊同时经口给予帕洛诺司琼 0.75mg 和奈妥匹坦 450mg。

[0119] 治疗 C: 以一个 0.75mg 胶囊单次经口给予帕洛诺司琼 0.75mg。

[0120] 给药在禁食状态下进行。受试者禁食过夜约 10 小时。但至给药前 1 小时可饮水。给药 4 小时后可进食, 在给药 1 小时后可随意饮水。

[0121] 受试者在直立状态进行给药。受试者给药后保持直立状态 4 小时。所述胶囊和 250mL 室温自来水一同整体吞下。进行重复 PK 血液取样 (用于奈妥匹坦和 / 或帕洛诺司琼)。

[0122] 结果

[0123] 评估奈妥匹坦与帕洛诺司琼的主 PK 变量是观察到的最大血浆浓度 ( $C_{max}$ ); 从时间零至最后可量化取样的时间点 (t) 的所述血浆浓度相对时间曲线下的面积 ( $AUC_{0-t}$ ); 以及从时间零至无限大 ( $AUC_{0-inf}$ ) 所述血浆浓度相对时间曲线下的面积。所评估的次 PK 变量是终末消除半衰期 ( $t_{1/2,z}$ ), 以及观察到最大血浆浓度的时间 ( $t_{max}$ )。结果示于表 3 及表 4 以及图 2 及图 3 中。

[0124] 表 3: 奈妥匹坦药代动力学参数总结

[0125]

参数	奈妥匹坦 450 mg	帕洛诺司琼 0.75 mg+ 奈妥匹坦 450 mg
$AUC_{0-t}$ [h* $\mu$ g/L]	22808 (7270)	22775 (10064)
$AUC_{0-inf}$ [h* $\mu$ g/L]	25927 (10156)	26241 (13219)
$C_{max}$ [ $\mu$ g/L]	650.2 (257.8)	659.7 (325.7)
$t_{max}$ (h)	4.50 (3.00; 24.00)	4.50 (3.00; 23.95)
$t_{1/2,z}$ (h)	71.81 (37.10; 261.61)	78.31 (50.17; 196.13)

除  $t_{max}$  及  $t_{1/2}$  显示中值及范围以外, 其他参数均显示平均值及标准差。

[0126] 由下表 4 中可知, 与单次给予的帕洛诺司琼相比, 帕洛诺司琼与奈妥匹坦组合给予显示更佳的药代动力学谱, 如更大的 AUC, 更高的  $C_{max}$ , 更短的  $t_{max}$  (将帕洛诺司琼与奈妥匹坦组合给予的后, 中值  $t_{max}$  缩短 0.5 小时), 以及更长的  $t_{1/2,z}$ 。

[0127] 表 4 :帕洛诺司琼药代动力学参数总结

[0128]

参数	帕洛诺司琼 0.75 mg	帕洛诺司琼 0.75 mg+ 奈妥匹坦 450 mg
$AUC_{0-t}$ [h* $\mu$ g/L]	67415 (19554)	74230 (24866)
$AUC_{0-inf}$ [h* $\mu$ g/L]	70813 (20415)	77254 (25402)
$C_{max}$ [ $\mu$ g/L]	1638.4 (415.5)	1863.1 (487.1)
$t_{max}$ (h)	5.02 (4.00; 8.00)	4.50 (3.00; 6.02)
$t_{1/2}$ (h)	34.73 (19.61; 70.46)	36.91 (20.23; 56.08)

[0129] 除  $t_{max}$  及  $t_{1/2}$  显示中值及范围以外,其他参数均显示平均值及标准差。

[0130] 实施例 3 :奈妥匹坦 + 地塞米松药物相互作用研究

[0131] 在此研究中,评估了奈妥匹坦对经口给予的地塞米松的药代动力学的效应。这是使用不完全拉丁方 (Latin Square) 设计的随机的开放三周期交叉研究,其中对受试者仅给予地塞米松,或随地塞米松经口给予奈妥匹坦 100mg、300mg 或 450mg。仅在第 1 天经口给予奈妥匹坦。每一治疗的地塞米松方案为第 1 天口服 20mg,第 2 至 4 天每 12 小时口服 8mg。19 名受试者 (12 名男性,7 名女性) 完成了本研究 (即,全部 3 个治疗期)。

[0132] 当地塞米松与奈妥匹坦共同给予时,地塞米松的平均血浆浓度更高 (图 4)。此增长似乎依赖奈妥匹坦的存在。

[0133] 当分别与 100、300 及 450mg 的奈妥匹坦共同给药时,地塞米松的  $AUC_{0-24}$  (第 1 天) 是单独给药的 1.5 倍、1.7 倍及 1.8 倍。当分别与 100、300 及 450mg 的奈妥匹坦共同给药时,地塞米松的  $AUC_{24-36}$  (第 2 天) 是单独给药的 2.1 倍、2.4 倍及 2.6 倍,且  $AUC_{84-108}$  及  $AUC_{84-inf}$  (第 4 天) 是单独给药的 1.7 倍、2.4 倍及 2.7 倍。地塞米松在第 1 天的  $C_{max}$  仅受到与奈妥匹坦共同给药的轻微影响 (分别与 100 及 300mg 的奈妥匹坦共同给药时,是单独给药的 1.1 倍;与 450mg 的奈妥匹坦共同给药时,是单独给药的 1.2 倍)。在第 2 天及第 4 天,给予奈妥匹坦的受试者的  $C_{max}$  是单独给药的大约 1.7 倍。分别与 100、300 及 450mg 的奈妥匹坦共同给药时,地塞米松在第 2 至 4 天的  $C_{min}$  是单独给药的大约 2.8 倍、4.3 倍及 4.6 倍。这清楚地表明,共同给予奈妥匹坦与地塞米松可增加地塞米松的生物可利用性,并且可提供更佳的地塞米松治疗窗口。

[0134] 实施例 4 :奈妥匹坦的 PET 受体占据率研究

[0135] 这是使用  $^{11}C$ -GR205171 作为示踪剂在接受单次奈妥匹坦 (100、300 或 450mg) 的 6 名 (每剂量水平 2 名) 健康男性志愿者体内进行的随机、开放标记的正电子成像术 (PET) 研究,以研究人脑中  $NK_1$  受体占据程度,以及确定奈妥匹坦的血浆浓度与  $NK_1$  受体占据率 (RO) 之间的关系。

[0136] 在 6 名受试者中的 3 人中,纹状体、枕叶皮质、额叶皮质及前扣带皮层达到接近预期  $C_{max}$  (给药后 6 小时) 的预想高  $NK_1$ -RO (90% 或更高),其中 1 人接受 300mg 的奈妥匹坦,2 人接受 450mg 的奈妥匹坦,均以单次口服的形式。



[0137] 所有给药均显示相对长时间的  $NK_1$  受体锁定,且随着时间的下滑是剂量依赖的。在 100mg 剂量组中,在给药 96 小时后,6 个区域中的 4 个仍具有超过 70% 的平均  $NK_1$ -RO。在最高剂量组 (450mg) 中,在给药 96 小时后,6 个区域中的 5 个仍具有 80% 或更高的平均  $NK_1$ -RO。给药组 (100mg、300mg 及 450mg) 的对比结果显示,随着奈妥匹坦剂量的增加, $NK_1$ -RO 具有持续但小量的增加 (图 5)。

[0138] 实施例 5 :临床有效性研究

[0139] 与仅给予帕洛诺司琼及地塞米松比较,II 期试验评估了与帕洛诺司琼及地塞米松合用的三种单次剂量的奈妥匹坦,以获得在 CINV 患者人群中结合口服帕洛诺司琼使用的奈妥匹坦的剂量范围信息。

[0140] 本研究的目的是,对结合口服帕洛诺司琼并随地塞米松给予的三种单次剂量的奈妥匹坦与随地塞米松 (无奈妥匹坦) 给予的仅口服帕洛诺司琼比较在预防高度致呕吐性化疗 (HEC) 诱发的恶心及呕吐中的有效性及安全性。本研究包括随静脉注射 (IV) 昂丹司琼及地塞米松给予 FDA 批准的口服阿瑞匹坦方案,作为用于探索性目的的有效比较物。在此研究中的每个适用治疗组中,均使用 FDA 批准的口服帕洛诺司琼 0.5mg 剂量。

[0141] 此为多中心、随机、双盲、双安慰剂、平行组、分层研究。将合格的患者随机 (由性别分层) 分配至下述治疗组的一个中:

[0142] 第 1 组:第 1 天口服 0.5mg 的帕洛诺司琼 (随口服地塞米松标准方案:第 1 天 20mg,从第 2 至 4 天 8mg BID)

[0143] 第 2 组:第 1 天口服 100mg 的奈妥匹坦 + 口服 0.5mg 的帕洛诺司琼 (随口服地塞米松调整方案\*:第 1 天 12mg,第 2 至 4 天每天 8mg)

[0144] 第 3 组:第 1 天口服 200mg 的奈妥匹坦 + 口服 0.5mg 的帕洛诺司琼 (随口服地塞米松调整方案\*:第 1 天 12mg,第 2 至 4 天每天 8mg)

[0145] 第 4 组:第 1 天口服 300mg 的奈妥匹坦 + 口服 0.5mg 的帕洛诺司琼 (随口服地塞米松调整方案\*:第 1 天 12mg,第 2 至 4 天每天 8mg)

[0146] 第 5 组:口服 125mg 的阿瑞匹坦 + IV 昂丹司琼 32mg (都在第 1 天),随后第 2 天及第 3 天口服 80mg 的阿瑞匹坦 (全部随口服地塞米松调整方案\*:第 1 天 12mg,第 2 至 4 天每天 8mg)

[0147] 此外,基于 Grunberg 等人在 Support Cancer Care (2009) 17:589-594 中报道的结果,将第 6 组加入分析中,用于比较的目的:

[0148] 第 6 组:口服 285mg 的阿瑞匹坦 + 口服 20mg 的地塞米松 + 0.2mg 的帕洛诺司琼 (i. v.) (都在第 1 天),随后口服 80mg 的阿瑞匹坦。

[0149] 主有效性指标为在高度致呕吐性化疗开始后 120 小时内的完全反应率 (定义为无致呕吐事件,无援救药物)。次有效性指标为:

[0150] 0 至 24 小时间隔 (急性期);以及 25 至 120 小时间隔 (延迟期) 的完全反应;

[0151] 完全保护 (定义为无呕吐,无援救治疗,无显著恶心);全部控制 (定义为无呕吐,无援救治疗及无恶心);无恶心 (最大 VAS < 5mm);无显著恶心 (最大 VAS < 25mm);无援救药物;无呕吐。对于 0 至 120 小时的间隔 (全部期间)、急性期及延迟期评价这些指标。

[0152] 至第一次致呕吐事件的时间;至第一次援救治疗的时间;至治疗失败的时间 (基于至第一次致呕吐事件和第一次援救药物中先出现的那个的时间);

[0153] 全部期间、急性期及延迟期恶心的严重性；患者对由每次间隔 24 小时的借助 VAS 的抗呕吐治疗的综合满意度。

[0154] 完全反应率总结在表 5 中。在开始给予顺铂后 0 至 120 小时内完全反应的患者的百分比，在仅帕洛诺司琼组中为 76.5%，在分别给予 100mg、200mg 及 300mg 的奈妥匹坦的组中为 87.4%、87.6% 及 89.6%。与仅帕洛诺司琼组的差距大于 10% (10.9% 至 13.2%)。奈妥匹坦的全部剂量均在统计上优于仅帕洛诺司琼（对于奈妥匹坦 300mg 结合物组，p 值 = 0.004）。

[0155] 表 5：全部期间、急性期及延迟期中 MFAS 人群的完全反应率

[0156]

有效性指标	仅帕洛诺司琼 (n=136)	帕洛诺司琼+ 奈妥匹坦 100 mg (n=135)	帕洛诺司琼+ 奈妥匹坦 200 mg (n=137)	帕洛诺司琼+ 奈妥匹坦 300 mg (n=135)	阿瑞匹坦方案 (N=134)
CR, 全部期间, 0-120h					
患者的百分比	76.5	87.4	87.6	89.6	86.6
与仅帕洛诺司琼的差距(%)		10.9	11.1	13.2	10.1
p 值(*)		0.018	0.017	0.004	0.027
CR, 急性期, 0-24h					
患者的百分比	89.7	93.3	92.7	98.5	94.8
与仅帕洛诺司琼的差距(%)		3.6	3.0	8.8	5.1
p 值(*)		0.278	0.383	0.007	0.114
CR, 延迟期, 25-120h					
患者的百分比	80.1	90.4	91.2	90.4	88.8
与仅帕洛诺司琼的差距(%)		10.2	11.1	10.2	8.7
p 值(*)		0.018	0.010	0.018	0.043

[0157] (\*)p 值来自逻辑回归分析,阿瑞匹坦 p 值来自事后逻辑回归分析

[0158] 表 6 总结了主、次指标的结果。在全部期间,76.5%的仅帕洛诺司琼组的患者未发

生呕吐,而在 100mg、200mg 及 300mg 的奈妥匹坦结合物组中分别 87.4%、87.6%及 91.1% 的患者未发生呕吐 (对于全部剂量,  $p < 0.05$ )。

[0159] 表 6 :次有效性结果的总结 :MFAS 人群患者的百分比

[0160]

有效性指标	仅帕洛诺司琼(n=136)	帕洛诺司琼+奈妥匹坦 100 mg (n=135)	帕洛诺司琼+奈妥匹坦 200 mg (n=137)	帕洛诺司琼+奈妥匹坦 300 mg (n=135)	阿瑞匹坦 方案 (N=134)	帕洛诺司琼+阿瑞匹坦 285 mg (N=41)**
<b>无呕吐</b>						
全部期间	76.5	87.4*	87.6*	91.1*	87.3*	
急性期	89.7	93.3	92.7	98.5*	94.8	
延迟期	80.1	90.4*	91.2*	91.9*	89.6*	
<b>无援救</b>						
全部期间	95.6	97.8	100	98.5	97.8	
急性期	97.8	99.3	100	100	100	
延迟期	97.1	97.8	100	98.5	97.8	
<b>无恶心</b>						
全部期间	50.7	54.8	62.0	61.5	58.2	32
急性期	75.0	72.6	77.4	80.0	77.6	59
延迟期	53.7	59.3	65.0	68.1*	60.4	41
<b>无显著恶心</b>						
全部期间	79.4	80.0	86.1	89.6*	85.8	56
急性期	93.4	94.1	94.2	98.5*	94.0	79
延迟期	80.9	81.5	89.8*	90.4*	88.1	59
<b>全部控制</b>						
全部期间	50.0	54.8	61.3	59.3	56.0	
急性期	71.3	71.9	76.6	80.0	74.6	
延迟期	52.2	59.3	65.0*	65.9*	58.2	
<b>完全保护</b>						
全部期间	69.9	76.3	80.3*	83.0*	78.4	51
急性期	87.5	89.6	88.3	97.0*	89.6	76
延迟期	73.5	80.0	87.6*	84.4*	82.1	66

[0161] \* 与仅帕洛诺司琼相比, p 值 < 0.05 ;阿瑞匹坦比较 p 值通过事后分析计算 \*\* 如 Grunberg 等人在 Support Cancer Care (2009) 17:589-594 中所报导的

[0162] 实施例 7 :阿瑞匹坦给药方案的比较结果

[0163] 下表 8 报告了对于阿瑞匹坦给药方案观察到的结果,如 FDA 批准的阿瑞匹坦处方信息所指出的,所述结果表明阿瑞匹坦对恶心无有意义的效果。表 7 报告了所述给药方案:

[0164] 表 7

[0165]

治疗方案	第 1 天	第 2 至 4 天
阿瑞匹坦	阿瑞匹坦 125 mg PO 地塞米松 12 mg PO 昂丹司琼 32 mg IV	阿瑞匹坦, 每天 80 mg PO(仅第 2 天及第 3 天) 地塞米松, 每天 (早上) 8 mg PO

[0166] 表 8 :

[0167] 接受高度致呕吐性化疗的患者响应研究 1—第 1 轮——的治疗组及治疗期的患者百分比

[0168]

指标	阿瑞匹坦方案 (N=260) <sup>†</sup> %	标准疗法 (N=261) <sup>†</sup> %	p 值
<b>主指标</b>			
<b>完全反应</b>			
全部期间 <sup>‡</sup>	73	52	<0.001
<b>其他预计指标</b>			
<b>完全反应</b>			
急性期 <sup>§</sup>	89	78	<0.001
延迟期 <sup>  </sup>	75	56	<0.001
<b>完全保护</b>			
全部期间	63	49	0.001
急性期	85	75	NS*
延迟期	66	52	<0.001
<b>无呕吐</b>			
全部期间	78	55	<0.001
急性期	90	79	0.001
延迟期	81	59	<0.001
<b>无恶心</b>			
全部期间	48	44	NS**
延迟期	51	48	NS**
<b>无显著恶心</b>			
全部期间	73	66	NS**
延迟期	75	69	NS**

[0169] <sup>†</sup>N: 接受顺铂、研究药物且进行至少一种治疗后有效性评估的患者（年龄超过 18 岁）的数量

[0170] <sup>‡</sup>全部期间：顺铂治疗后 0 至 120 小时

[0171] <sup>§</sup>急性期：顺铂治疗后 0 至 24 小时

[0172] <sup>||</sup>延迟期：顺铂治疗后 25 至 120 小时

[0173] \*当对多重比较调整时，无统计显著性

[0174] 在整个本申请中，引用了多篇出版物。这些出版物的公开通过引用的方式全文纳入本申请，以更完全揭示本发明所属技术领域的现状。本领域技术人员会明了，可对本发明作出多种修改及变化而不悖离本发明的范围及精神。通过考虑本说明书并且实行本文所公

开的本发明,本领域技术人员可明了本发明的其他实施方案。应认为本说明书及实施例仅为实例,而本发明的真实范围及精神由后附的权利要求书给出。

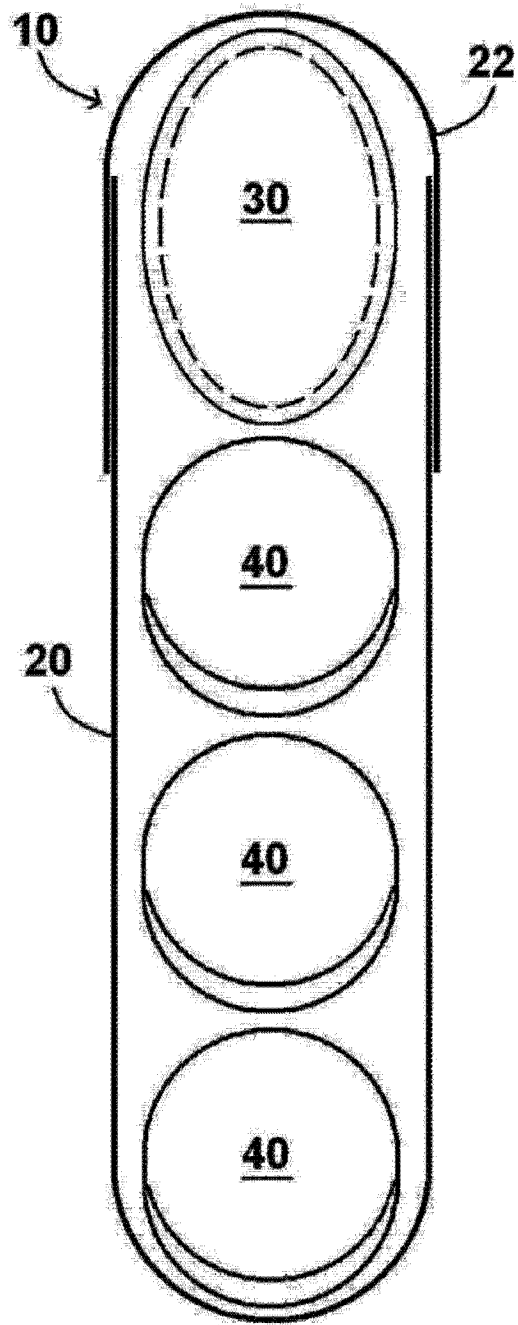


图 1



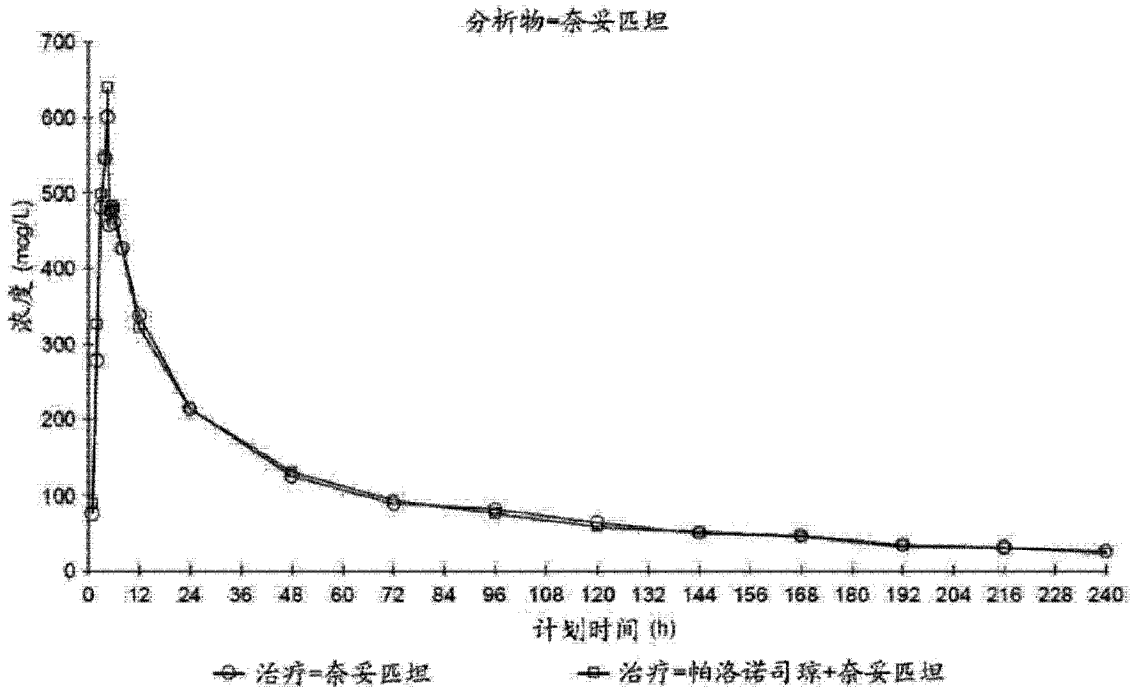


图 2

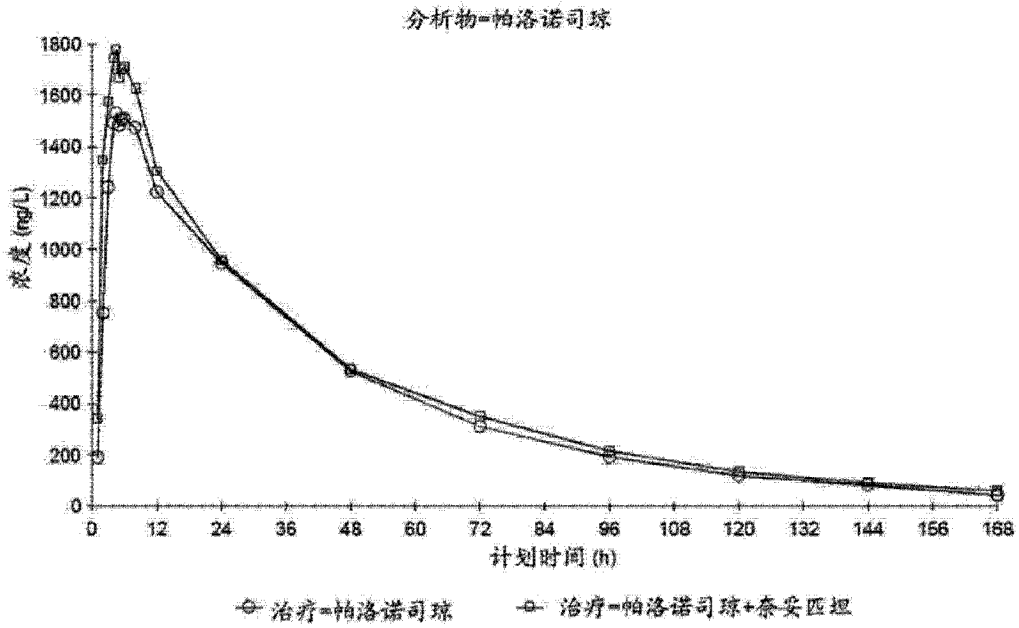


图 3

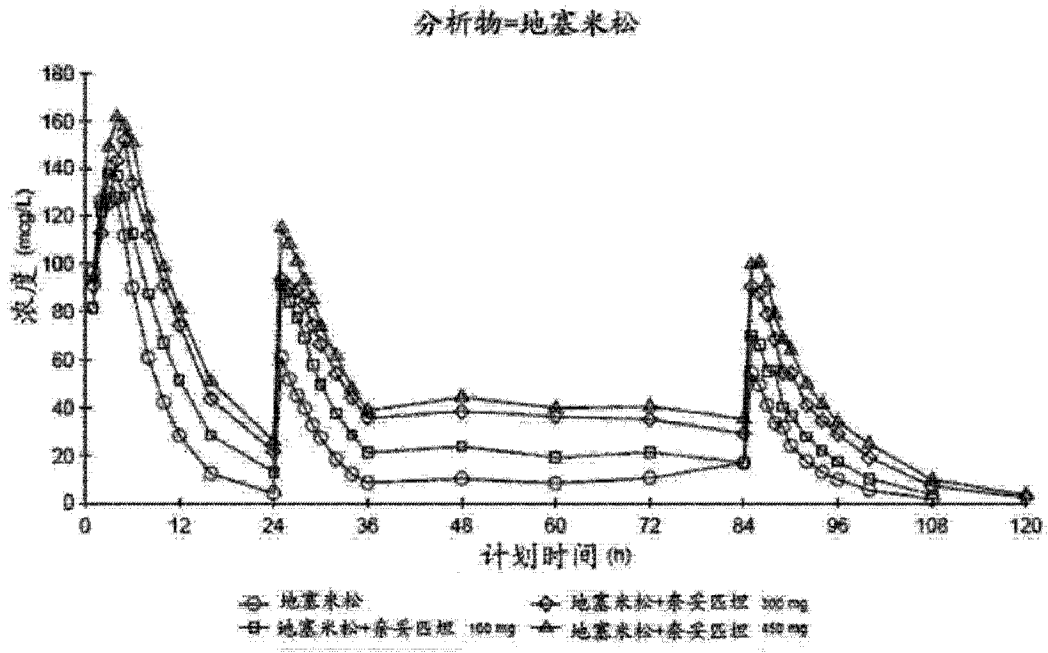


图 4

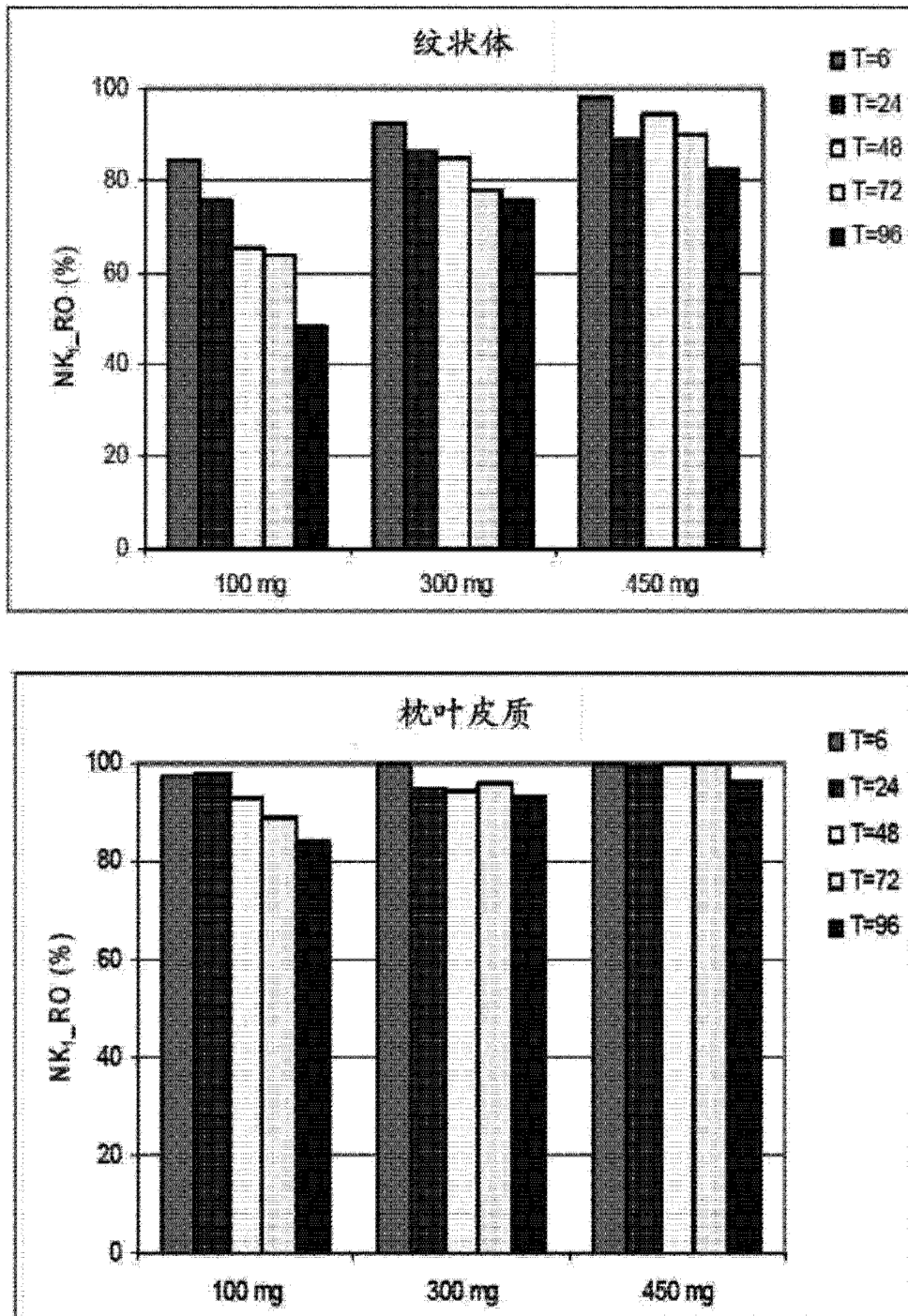


图 5